

31E14-am10

ラットにおけるグレープフルーツジュースによるOATP阻害持続時間の検討

○田中 紫菜子¹, 内田 信也¹, 深井 幸恵¹, 三浦 基靖¹, 山村 昌紀¹, 渡邊 裕司², 並木 徳之¹ (¹静岡県大薬, ²浜松医大医)

【目的】 グレープフルーツジュース(GFJ)は消化管におけるチトクローム P450 (CYP) 3A を阻害し, 基質薬物の血漿中濃度を上昇させることが知られている。最近, フェキソフェナジンの消化管吸収が GFJ によって著しく阻害されることが報告された。これは GFJ による小腸の有機アニオントランスポーター (OATP) の阻害によることが示唆されている。GFJ 摂取後, CYP3A 活性は 54 時間まで有意に低下したという報告があるものの, OATP の阻害持続時間に関しては現在のところ明確ではない。本研究では GFJ の OATP 阻害持続時間を明らかにすることを目的として, GFJ を前投与したラットにおいて OATP 基質薬物であるアテノロール(ATE)の体内動態を検討した。

【方法】 雄性 SD 系ラット(9 週齢)に GFJ (2 mL/250 g 体重)ないし水を経口投与した。GFJ 投与後, 30 分, 24, 48 および 120 時間において, ATE(4 mg/kg)および CYP3A 基質のミダゾラム(MDZ, 5 mg/kg)を経口投与した。両薬物投与後 0 から 360 分において大腿動脈に挿入したカニューレより経時的に採血し, 血漿中薬物濃度を LCMS 法により測定した。

【結果・考察】 GFJ を前投与したラットにおける ATE 投与後の血漿中濃度推移を解析したところ, ATE の血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-360}) は, GFJ 投与後 30 分, 24 および 48 時間において水投与群と比べ 28%, 41%および 45%低下した。この GFJ 前投与による AUC_{0-360} の低下は, 投与後 120 時間において回復した。同様に ATE の最高血漿中濃度は 24 及び 48 時間後において有意な低下を認めた。一方, MDZ の AUC_{0-360} は GFJ 投与により有意な変動を認めなかった。以上の結果より, ラットにおける GFJ の OATP 阻害作用は, GFJ 投与後 48 時間まで持続することが示唆された。